

LOS SISTEMAS DE DETECCIÓN DE QUORUM (QUORUM SENSING) O CÓMO “SOCIALIZAN” LAS BACTERIAS

QUORUM SENSING SYSTEMS OR HOW BACTERIA “SOCIALIZE”

Liliana López-Pliego, Miguel Castañeda

Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Apdo, Postal 1622, C. P. 72000, Puebla, México. Teléfono: 2222295500 Ext. 2577 / 2527

Correo-e: liliana.lopez@correo.buap.mx
miguel.castaneda@correo.buap.mx

Resumen

Aunque por muchos años se pensó que era poco probable que las bacterias se comunicaran entre sí estableciendo un comportamiento “social”, numerosos estudios realizados en las tres últimas décadas revelaron que las bacterias sí se comunican entre sí, y no solo eso, se pueden censar o contar. Los sistemas de comunicación que usan las bacterias para tal fin son llamados sistemas de Detección de Quorum (Quorum Sensing). En estos sistemas regularmente se usan una molécula señuelo conocida como autoinductor, la cual es producida individualmente por cada una de las células de la colonia. Después, el autoinductor es transportado al exterior de la célula donde se acumula progresivamente al aumentar el número de bacterias de la colonia. Cuando se alcanza una concentración alta del autoinductor, es detectado por unas moléculas receptoras especiales, que a su vez activan la expresión de genes que responden a la densidad celular de la colonia.

Abstract

Although for many years it was thought that it was unlikely that bacteria communicate with each other by establishing a “social” behavior, numerous studies carried out in the last three decades revealed that bacteria do communicate with each other, and not only that, they can be censored or count. The communication systems that bacteria use for this purpose are called Quorum Sensing systems. In these systems, a decoy molecule known as an autoinducer is regularly used, which is produced individually by each of the cells of the colony. The autoinducer is then transported to the outside of the cell where it progressively accumulates as the number of bacteria in the colony increases. When a high concentration of the autoinducer is reached, it is detected by special receptor molecules, which in turn activate the expression of genes that respond to the cell density of the colony.

INTRODUCCIÓN

El comportamiento grupal en muchos seres vivos es crucial para su sobrevivencia, de lo cual se tienen numerosos ejemplos como el desplazamiento en cardumen de algunos peces y el movimiento en manadas de cebras, en ambos casos con el objetivo de confundir a sus depredadores, en el otro extremo se tiene s como ejemplo el trabajo de caza en manada de algunos depredadores. En la misma especie humana el comportamiento colaborativo fue crucial para desarrollar un proceso evolutivo exitoso y en la actualidad nadie puede poner en duda la importancia del comportamiento social en el desarrollo de nuestra civilización. En todos estos casos establecer un proceso de comunicación eficiente es esencial para poder generar una respuesta concertada y efectiva.

En un momento dado surgió una pregunta muy interesante: ¿los organismos unicelulares como las bacterias pueden tener un comportamiento similar?, o planteado de otra manera, ¿las bacterias pueden comunicarse y presentar un comportamiento concertado o “social” para adecuarse a su medio ambiente? Contrario a lo que se supuso durante mucho tiempo, la respuesta es sí, y en este artículo se descubrirá cómo lo hacen.

Los primeros hallazgos

Como es recurrente en la investigación científica, buscando una cosa se encuentra otra. Al inicio de la década de los años 70 del siglo pasado, tratando de entender el fenómeno de la generación de luz o luminiscencia en algunas bacterias se empezó sin saber el estudio de los sistemas de detección de quorum (quorum sensing en inglés) mediante los cuales las bacterias se pueden “censar o contar”. Al estudiar el fenómeno de luminiscencia en calamares se encontró que en realidad quien generaba luz no era el molusco sino una bacteria asociada al organismo marino conocida como *Vibrio fischeri*, la cual es un simbiote de las especies marinas mencionadas. Una vez que se descubrió que la bacteria era la responsable de producir la luminiscencia se encontró que para que la bacteria iluminara eran necesarios unos compuestos químicos que fueron descubiertos en la cercanía del sitio de crecimiento de la bacteria (Nealson et al., 1970). Estos descubrimientos esperaron una década más para que con los avances de las técnicas y estrategias de biología molecular se pudieran descubrir los genes involucrados en la generación de luz a los que se les dio el nombre de genes lux (Engebrecht et al., 1983).

La caracterización del sistema Lux de detección de quorum de *Vibrio fischeri*.

Los genes luxCDABE codifican para unas enzimas llamadas luciferasas necesarias para producir luz a partir de la energía de electrones obtenidos por el metabolismo de la bacteria. Además de los genes luxCDABE este agrupamiento de genes incluye a luxI, un gen que codifica para la enzima responsable de la síntesis de la sustancia química que hacía más de diez años atrás se había encontrado en la vecindad de las colonias luminiscentes (Engebrecht et al., 1984). Vecino al grupo genes luxICDABE se encontraron un gen más al que se le llamó luxR.. luxR codifica para un regulador necesario para que se active la expresión de los genes luxICDABE, pero que también es necesario para activar la expresión máxima de de su propio gen (luxR). Posteriormente se entendió que para que el regulador LuxR lleve a cabo eficientemente su trabajo, necesita interactuar con el compuesto químico producido por LuxI, este hallazgo resca-

ta el descubrimiento de este compuesto una década atrás. Al caracterizarse la estructura química de este intrigante compuesto se encontró que era una lactona homoserina (Eberhard et al., 1981), hecho que concordaba con la actividad enzimática descubierta para LuxI (Schaefer et al., 1996). Puesto que esta molécula promovía su propia síntesis se le llamó autoinductor (Bassler, 1999).

Después de descubrir a los actores se logró establecer el mecanismo mediante el cual el sistema de detección de quorum controlaba la generación de luminiscencia. Una vez sintetizado el autoinductor y gracias a su naturaleza hidrofóbica la molécula es transportada al exterior celular, de esta forma, cuando la población bacteriana aumenta al mismo tiempo lo hace la concentración del autoinductor. Al rebasar un umbral de concentración el autoinductor regresa al interior de la bacteria donde forma un complejo con el regulador transcripcional LuxR. Una vez formado el complejo LuxR-autoinductor este estimula la activación del gen luxR, generando un círculo de retroalimentación positiva que promueve la expresión cada vez mayor de los genes de luminiscencia luxCDABE, respondiendo así al aumento del número de bacterias de la colonia (Miller y Bassler, 2001).

En resumen, la bacteria de manera basal expresa el gen luxI promoviendo con esto la síntesis y exportación al medio circundante de la homoserina lactona (autoinductor,). Al aumentar el número de bacterias en la colonia también lo hará la cantidad de autoinductor en el exterior celular hasta alcanzar una concentración más alta de la que se encuentra en el interior de la célula. En estas condiciones el autoinductor difunde al interior de la célula, y al encontrarse ahora en una mayor concentración se favorece su unión al regulador LuxR potenciando su capacidad de activación de los genes luxI, luxR y luxCDABE. Al aumentar la cantidad de la sintetasa LuxI habrá más autoinductor que propiciará una mayor disponibilidad de LuxR, que es el receptor citoplasmático del autoinductor y activador de los genes lux lo cual producirá un aumento en la síntesis del autoinductor y de luminiscencia. A mayor cantidad de bacterias, mayor cantidad de autoinductor y mayor irradiación de luz, pareciera ser que las bacterias se pudieran contar y cuando llegan a cierto número se coor-

dinarán para encender sus focos. Por lo anterior, a este fenómeno se le llamó detección de quorum (quorum sensing) (Fig. 1) (Miller y Bassler, 2001).

El sistema de detección de quorum mediado por homoserina lactonas en otras bacterias

Al principio se pensó que este sistema era una curiosidad de *Vibrio fischeri* y que se había seleccionado evolutivamente por la ventaja que le daba su relación simbiótica con los calamares, sin embargo, poco a poco en la última década del siglo pasado se fueron encontrando sistemas similares en otras bacterias que regulan funciones muy distintas a la generación de luz (Miller y Bassler, 2001).

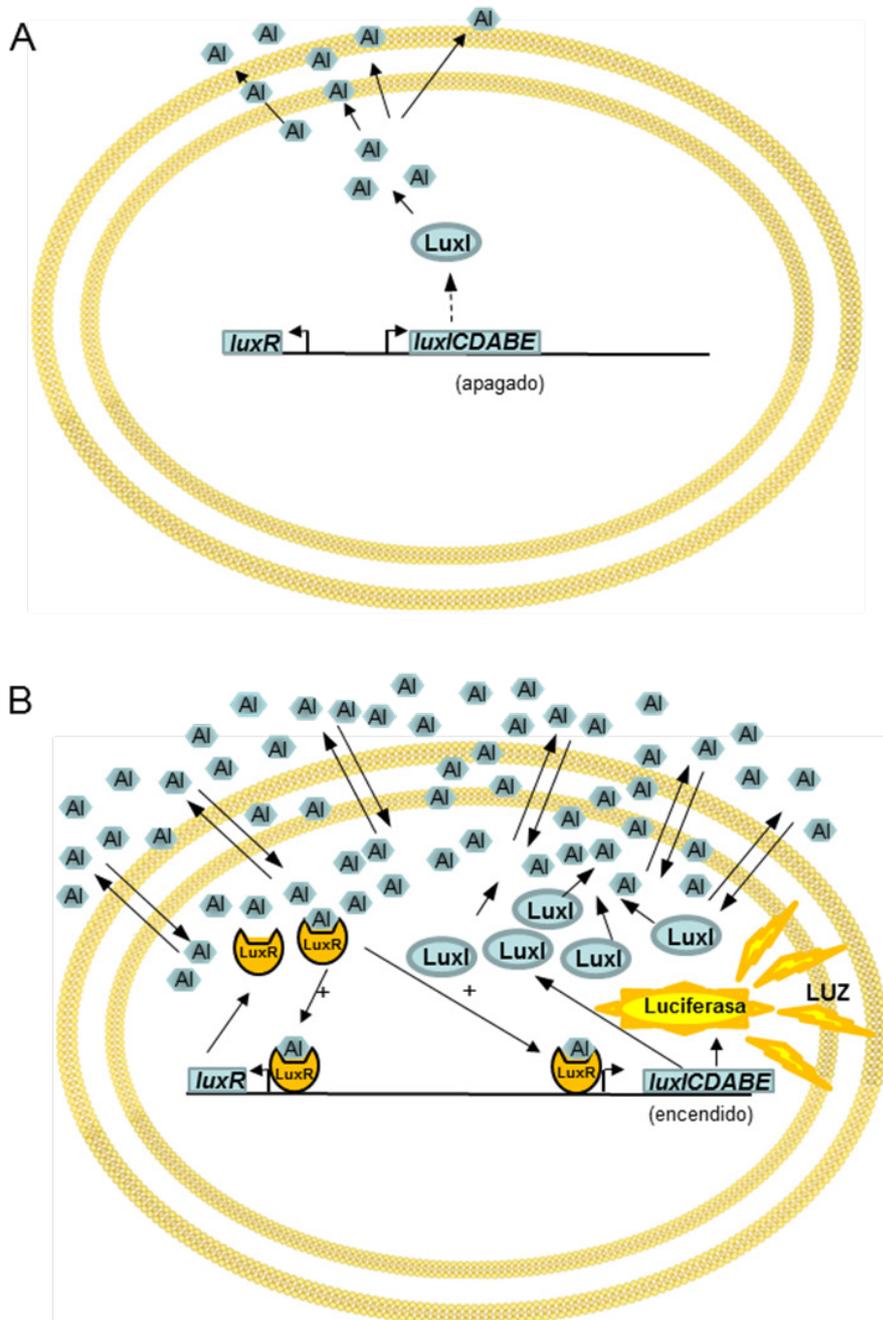


Fig. 1. Sistema de señalización de detección de quorum en *Vibrio fischeri*, A) Condiciones de baja densidad poblacional, B) condiciones de alta densidad poblacional (para mayores detalles revisar el texto) (Miller y Bassler, 2001)

En estos nuevos casos se encontró cuando menos un gen homólogo a *LuxI* y otro para *LuxR*, surgiendo así la familia de los genes *luxR* y *luxI*. Lo diferente en los nuevos sistemas son los genes que controlan al regulador de la familia *LuxR*, así como algunas particularidades en la estructura del autoinductor. Aunque los nuevos autoinductores descubiertos son homoserina lactonascada una de ellas presenta una cadena lateral distinta unida al anillo lactónico. En general, este residuo lateral es una cadena acilada pero en cada caso con una longitud variable, las hay de cadena corta, media y larga (Hawver et al., 2016). Como ejemplo de estos nuevos sistemas estudiados se tiene a los de *Pseudomonas aeruginosa* y *Erwinia carotovora*, la primera es un importante patógeno oportunista del humano y la segunda es una bacteria fitopatógena de interés agrícola. En ambos casos, los sistemas de detección de quorum controlan la expresión de genes que codifican para factores de virulencia. El sistema *LasR* (homólogo a *LuxR*) / *LasI* (homólogo a *LuxI*) en *P. aeruginosa* controla la producción de elastasas, unas enzimas proteolíticas que generan daño tisular al hospedero. En *E. carotovora* el sistema *ExpI/ExpR*, regula la producción de enzimas pectinolíticas que rompen la pared vegetal de algunas legumbres como los tomates causando una enfermedad conocida como podredumbre blanda. Los autoinductores producidos por estas bacterias son semejantes, pero no idénticos, el AI de *P. aeruginosa* tiene una cadena lateral larga, en tanto el de *E. carotovora* es de tamaño intermedio. En ambos casos, este hallazgo proporcionó nuevos conocimientos que ayudaron a mejorar el entendimiento de los procesos infecciosos. Estos patógenos no producen sus factores

de virulencia cuando empiezan a colonizar a su hospedero, por lo que pueden pasar desapercibidos para los mecanismos de defensa del organismo que están infectando. Al tener un “ejército” bacteriano con un número limitado de tropas al enfrentar una guerra con el hospedero estarían en desventaja, pero si esperan un poco se podría aumentar el número de individuos en la colonia; y hasta no alcanzar un número de “tropas” significativo sacarán sus armas y atacarán. Ahora es evidente que los procesos de detección de quorum son esenciales para desarrollar una infección exitosa (Baltenneck et al., 2021; Chadha et al., 2021). Los casos anteriores son solo dos ejemplos, hay sistemas de detección de quorum involucrados en procesos tan diversos como el control de interacción benéfica de bacterias con plantas y animales, regulación de movilidad, formación de biopelículas, producción de antibióticos etc. (Kalia, 2014; Miller y Bassler, 2001; Whitehead et al., 2001).

Otros sistemas de detección de quorum

En las bacterias gram-positivas el proceso de detección de quorum se da de manera un poco distinta, la molécula señal que usan estas bacterias para determinar su densidad poblacional no es una homoserina lactona, en este caso es un pequeño péptido que se genera por ruptura de una proteína específica, también en respuesta a la densidad poblacional. Al igual que las homoserina lactonas se producen a nivel basal y se transportan hacia el exterior de la célula, y al igual que en los casos anteriores, al aumentar el número de células la concentración del péptido aumenta, pero a diferencia de las homoserina lactonas estos autoinductores se quedan en el exterior celular y al alcanzar concentraciones altas son detectados por unas proteínas de membrana que pertenecen a un sistema de señalización de dos componentes (Kleerebezem et al., 1997). Los sistemas de dos componentes en las bacterias son el principal mecanismo de transducción de señales mediante el cual contienen y responden a cambios o señales ambientales. Estos sistemas están formados por dos elementos, una proteína con capacidad de detectar dichas condiciones o señales (llamada histidina cinasa o HK), y una proteína reguladora (llamada regulador de la respuesta o RR), que en la mayoría de los casos es un regulador que controla el encendido y/o apagado de los genes cuyos productos responden a la señal que encendió el sistema. Una vez que la histidina cinasa detecta la señal se autofosforila y posteriormente transfiere el fosfato a la proteína reguladora de la respuesta, la cual requiere estar fosforilada para poder llevar a cabo el control de la

expresión de sus genes diana (Papon y Stock, 2019). De esta manera, al ser detectado el péptido autoinductor por la histidina cinasa adecuada ésta se autofosforila y activa a una proteína reguladora, que a su vez activa la expresión de los genes involucrados en la síntesis del autoinductor. De igual forma se activa la expresión de los genes que codifican para el sistema de doble componente que responde al péptido autoinductor (Fig. 2). Entre las bacterias gram-positivas más estudiadas al respecto encontramos a *Bacillus subtilis* y *Streptococcus pneumoniae*, en ambos casos sus sistemas de detección de quorum controlan la capacidad que tienen estas bacterias para captar ADN (Miller y Bassler, 2001). Al igual que en *P. aeruginosa*, en *Staphylococcus aureus* el sistema de detección de quorum controla su patogenicidad (Pollitt et al., 2014).

De manera interesante en algunas bacterias gram-negativas, como *Vibrio harveyi*, se han encontrado sistemas de detección de quorum con homoserina lactonas como autoinductores, pero que son detectados por sistemas de doble componente similares a los que usan las bacterias gram-positivas (Ng et al., 2009).

No todos los autoinductores son homoserina lactonas o péptidos pequeños

Recientemente se han encontrado sistemas de detección de quorum que tienen autoinductores de naturaleza diversa, en *P. aeruginosa* se reportó un sistema alterno de detección de quorum que usa una molécula de la familia de las quinolonas como autoinductor, la cual es detectada por un regulador intracelular que actúa de manera similar a los reguladores de la familia LuxR. Se han reportado mecanismos similares en *Photobacterium symbiotica* y *Photobacterium luminescens*, solo que estos microorganismos usan como autoinductores alquil-resorcinoles y pironas respectivamente. Otros autoinductores descubiertos en *Xanthomonas campestris* y *Ralstonia* spp. son ácidos grasos modificados que son detectados por sistemas de dos componentes (Papenfert et al., 2016).

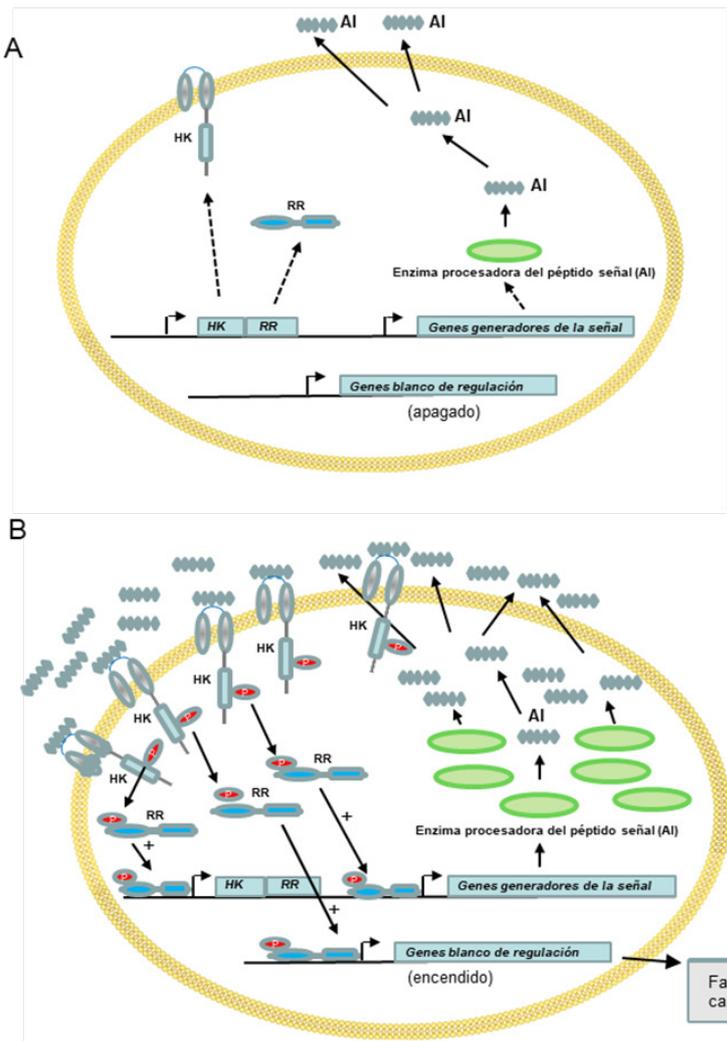


Fig. 2. Sistema de señalización de detección de quorum en bacterias gram-positivas, A) Condiciones de baja densidad poblacional, B) condiciones de alta densidad poblacional (para mayores detalles revisar el texto)(Miller y Bassler, 2001)

En otros casos, se han encontrado bacterias que tienen reguladores de la familia LuxR que detectan y responden a un autoinductor, pero que no lo pueden producir por sí mismas, ya que no tienen genes de la familia LuxI. A estos sistemas que tienen reguladores de la familia LuxR, pero no tienen LuxI se les han llamado sistemas de detección de quorum huérfanos o solos (Patankar et al., 2009; Xu , 2019).

Así como hay relaciones sinérgicas mediadas por sistemas de detección de quorum también los hay en los que a través de éstos se establecen relaciones antagónicas. Hay bacterias que antagonizan el crecimiento de bacterias que poseen sistemas de detección de quorum destruyendo los autoinductores del tipo de las homoserina lactonas usando enzimas que rompen el anillo lactónico. A estos sistemas antagónicos se les ha llamado sistemas de apagado de quorum (quorum quenching, en inglés) (Kalia, 2014; Grandclément et al., 2016; Sikdar et al., 2020).

Contemplando lo descrito, no es difícil imaginar el papel tan importante que juegan estos sistemas de señalización en las relaciones que se establecen entre las diferentes especies bacterianas de un microbioma (conjunto de microorganismos que comparten un hábitat) (Aframian et al., 2020)

El papel de los sistemas de detección de quorum en la ecología microbiana

La especificidad de la detección y respuesta a los autoinductores ha sido un área de interés de estudio durante los últimos años. Se ha podido establecer que los sistemas de detección de quorum en algunos casos pueden estar relacionados con la comunicación entre diferentes especies bacterianas que se encuentran en el mismo hábitat (Bassler et al., 1997; Bivar Xavier , 2018; Banerji et al., 2020). Lo anterior implica que el autoinductor producido por una especie puede ser detectado por otra y responder a este, esta comunicación puede ser unidireccional, donde una especie produce la señal y la otra responde a esta, o bidireccional, donde ambas bacterias producen moléculas señal y ambas responden a éstas . En general se propone que estos procesos pueden establecer sinergias para favorecer su subsistencia en el medio (Fan et al., 2022).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Años después del descubrimiento del primer sistema de detección de quorum, que en su momento se pensó era una particularidad de *Vibrio fischeri*, se sabe que estos sistemas son más comunes de lo que se pensaba, y que sería extraño que una bacteria cualquiera no tuviera un sistema de señalización de este tipo. También la diversidad en los actores que componen el sistema ha ido creciendo a medida que ha avanzado el estudio del área, por lo que no es de sorprenderse que se encuentren autoinductores distintos a los ya reportados. Por otra parte, los hallazgos de más de un sistema de quorum en la misma bacteria los hacen más complejos, pero a la vez más flexibles, permitiéndole a la célula responder eficiente y concertadamente a diferentes condiciones ambientales (Prescott et al., 2020).

El conocimiento generado en el estudio de estos sistemas ha repercutido en aplicaciones prácticas, como se mencionó anteriormente, ha ayudado a entender de mejor manera los procesos infecciosos de algunas bacterias patógenas, y no solo eso, el sistema se volvió un nuevo blanco terapéutico para el tratamiento de infecciones (Rémy et al., 2018). Al desactivar a los sistemas de detección de quorum las bacterias pierden en gran medida su capacidad infecciosa, de ahí el interés de estudiar y descubrir nuevos sistemas de apagado de quorum que antagonicen con la función de estas vías de señalización (Duplantier et al., 2021; Bzdrenga, 2017).

La Biotecnología es otra área importante impactada por el estudio de estos sistemas, muchos procesos de interés biotecnológico son controlados por estas vías de señalización, como ejemplo de ello tenemos, entre otros, el uso de bacterias como biofungicidas o en la biodegradación de sustancias tóxicas (Shah et al., 2020; Tripathi et al., 2022)

Otra ciencia beneficiada por estos estudios es la Ecología Microbiana, ciencia que tiene como objetivo el estudio de las relaciones que establecen los microorganismos que comparten un hábitat. en las cuales, los sistemas de detección de quorum, sobre todo los interespecies, tienen un papel muy importante (Fan et al., 2022).

Como reflexión final, el estudio de los sistemas de detección de quorum es un muy buen ejemplo de la importancia de la investigación científica básica para sustentar posteriormente la aplicación del conocimiento generado en aspectos prácticos o aplicados. Sin el interés básico y desinteresado del estudio de un fenómeno simbiótico de generación de luz, no se hubieran podido plantear, por ejemplo, estudios para desarrollar nuevos agentes terapéuticos antibacterianos, o usar de mejor manera bacterias biodegradadoras.

REFERENCIAS

- Aframian, N., & Eldar, A. (2020). A Bacterial Tower of Babel: Quorum-Sensing Signaling Diversity and Its Evolution. *Annual Review of Microbiology*, 74(1), 587–606. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-012220-063740>
- Baltenneck, J., Reverchon, S., & Hommais, F. (2021). Quorum Sensing Regulation in Phytopathogenic Bacteria. *Microorganisms*, 9(2), 239. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020239>
- Banerji, R., Kanojiya, P., & Saroj, S. D. (2020). Role of interspecies bacterial communication in the virulence of pathogenic bacteria. *Critical Reviews in Microbiology*, 46(2), 136–146. <https://doi.org/10.1080/1040841x.2020.1735991>
- Bassler, B. L. (1999). How bacteria talk to each other: regulation of gene expression by quorum sensing. *Current Opinion in Microbiology*, 2(6), 582–587. [https://doi.org/10.1016/s1369-5274\(99\)00025-9](https://doi.org/10.1016/s1369-5274(99)00025-9)
- Bassler, B. L., Greenberg, E. P., & Stevens, A. M. (1997). Cross-species induction of luminescence in the quorum-sensing bacterium *Vibrio harveyi*. *Journal of Bacteriology*, 179(12), 4043–4045. <https://doi.org/10.1128/jb.179.12.4043-4045.1997>
- Bivar Xavier, K. (2018). Bacterial interspecies quorum sensing in the mammalian gut microbiota. *Comptes Rendus Biologies*, 341(5), 297–299. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2018.03.006>
- Bzdrenga, J., Daudé, D., Rémy, B., Jacquet, P., Plener, L., Elias, M., & Chabrière, E. (2017). Biotechnological applications of quorum quenching enzymes. *Chemico-Biological Interactions*, 267, 104–115. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.05.028>
- Chadha, J., Harjai, K., & Chhibber, S. (2021). Revisiting the virulence hallmarks of *Pseudomonas aeruginosa* : a chronicle through the perspective of quorum sensing. *Environmental Microbiology*. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15784>
- Duplantier, M., Lohou, E., & Sonnet, P. (2021). Quorum Sensing Inhibitors to Quench *P. aeruginosa* Pathogenicity. *Pharmaceuticals*, 14(12), 1262. <https://doi.org/10.3390/ph14121262>
- Eberhard, A., Burlingame, A. L., Eberhard, C., Kenyon, G. L., Nealson, K. H., & Oppenheimer, N. J. (1981). Structural identification of autoinducer of *Photobacterium fischeri* luciferase. *Biochemistry*, 20(9), 2444–2449. <https://doi.org/10.1021/bi00512a013>
- Engebrecht, J., Nealson, K., & Silverman, M. (1983). Bacterial bioluminescence: Isolation and genetic analysis of functions from *Vibrio fischeri*. *Cell*, 32(3), 773–781. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(83\)90063-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(83)90063-6)
- Engebrecht, J., & Silverman, M. (1984). Identification of genes and gene products necessary for bacterial bioluminescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81(13), 4154–4158. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.13.4154>
- Fan, Q., Wang, H., Mao, C., Li, J., Zhang, X., Grenier, D., Yi, L., & Wang, Y. (2022). Structure and Signal Regulation Mechanism of Interspecies and Interkingdom Quorum Sensing System Receptors. *Journal of Agricultural*

REFERENCIAS

tural and Food Chemistry, 70(2), 429–445. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c04751>

Grandclément, C., Tannières, M., Moréra, S., Dessaux, Y., & Faure, D. (2015). Quorum quenching: role in nature and applied developments. *FEMS Microbiology Reviews*, 40(1), 86–116. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuv038>

Hawver, L. A., Jung, S. A., & Ng, W. L. (2016). Specificity and complexity in bacterial quorum-sensing systems. *FEMS Microbiology Reviews*, 40(5), 738–752. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuw014>

Kalia, V. C. (2014). *Quorum Sensing vs Quorum Quenching: A Battle with No End in Sight*. Springer Publishing.

Kleerebezem, M., Quadri, L. E. N., Kuipers, O. P., & de Vos, W. M. (1997). Quorum sensing by peptide pheromones and two-component signal-transduction systems in Gram-positive bacteria. *Molecular Microbiology*, 24(5), 895–904. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1997.4251782.x>

Miller, M. B., & Bassler, B. L. (2001). Quorum Sensing in Bacteria. *Annual Review of Microbiology*, 55(1), 165–199. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.165>

Nealson, K. H., Platt, T., & Hastings, J. W. (1970). Cellular Control of the Synthesis and Activity of the Bacterial Luminescent System. *Journal of Bacteriology*, 104(1), 313–322. <https://doi.org/10.1128/jb.104.1.313-322.1970>

Ng, W. L., & Bassler, B. L. (2009). Bacterial Quorum-Sensing Network Architectures. *Annual Review of Genetics*, 43(1), 197–222. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-102108-134304>

Papenfort, K., & Bassler, B. L. (2016). Quorum sensing signal–response systems in Gram-negative bacteria. *Nature Reviews Microbiology*, 14(9), 576–588. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.89>

Papon, N., & Stock, A. M. (2019). Two-component systems. *Current Biology*, 29(15), R724–R725. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.06.010>

Patankar, A. V., & González, J. E. (2009). Orphan LuxR regulators of quorum sensing. *FEMS Microbiology Reviews*, 33(4), 739–756. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00163.x>

Pollitt, E. J. G., West, S. A., Cruz, S. A., Burton-Chellew, M. N., & Diggle, S. P. (2014). Cooperation, Quorum Sensing, and Evolution of Virulence in *Staphylococcus aureus*. *Infection and Immunity*, 82(3), 1045–1051. <https://doi.org/10.1128/iai.01216-13>

Prescott, R. D., & Decho, A. W. (2020). Flexibility and Adaptability of Quorum Sensing in Nature. *Trends in Microbiology*, 28(6), 436–444. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.12.004>

Rémy, B., Mion, S., Plener, L., Elias, M., Chabrière, E., & Daudé, D. (2018). Interference in Bacterial Quorum Sensing: A Biopharmaceutical Perspective. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00203>

REFERENCIAS

- Schaefer, A. L., Val, D. L., Hanzelka, B. L., Cronan, J. E., & Greenberg, E. P. (1996). Generation of cell-to-cell signals in quorum sensing: acyl homoserine lactone synthase activity of a purified *Vibrio fischeri* LuxI protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(18), 9505–9509. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.18.9505>
- Shah, N., Gislason, A. S., Becker, M., Belmonte, M. F., Fernando, W. G. D., & de Kievit, T. R. (2020). Investigation of the quorum-sensing regulon of the biocontrol bacterium *Pseudomonas chlororaphis* strain PA23. *PLOS ONE*, 15(2), e0226232. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226232>
- Sikdar, R., & Elias, M. (2020). Quorum quenching enzymes and their effects on virulence, biofilm, and microbiomes: a review of recent advances. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 18(12), 1221–1233. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1794815>
- Tripathi, S., Chandra, R., Purchase, D., Bilal, M., Mythili, R., & Yadav, S. (2022). Quorum sensing - a promising tool for degradation of industrial waste containing persistent organic pollutants. *Environmental Pollution*, 292, 118342. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118342>
- Whitehead, N. A., Barnard, A. M., Slater, H., Simpson, N. J., & Salmond, G. P. (2001). Quorum-sensing in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 25(4), 365–404. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2001.tb00583.x>
- Xu, G. (2019). Evolution of LuxR solos in bacterial communication: receptors and signals. *Biotechnology Letters*, 42(2), 181–186. <https://doi.org/10.1007/s10529-019-02763-6>